

Роль блокаторов ангиотензиновых рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности

Д.м.н. А.Г. Овчинников

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В настоящей обзорной статье освещены роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в формировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) и способы подавления ее при помощи ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов являются одним из основных классов препаратов, используемых для лечения сердечной недостаточности (СН). При этом кандесартан за счет своего исключительно высокого сродства к ангиотензиновым рецепторам 1 типа обеспечивает максимально длительную блокаду тканевой РААС. Представлены результаты основных клинических исследований по оценке клинической и прогностической эффективности блокаторов ангиотензиновых рецепторов у больных с хронической систолической и диастолической СН. Описано влияние данного класса препаратов на гемодинамику, структурную перестройку левого желудочка (ЛЖ) сердца, клиническое состояние и выживаемость пациентов с ХСН. Приведены практические рекомендации и советы, касающиеся особенностей применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов в различных клинических ситуациях – при лечении артериальной гипертензии и СН с сохранной фракцией выброса ЛЖ, при которых препараты данного класса (прежде всего кандесартан) обладают высоким терапевтическим потенциалом по влиянию на течение заболевания.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, диастолическая дисфункция, сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, систолическая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Овчинников А.Г. Роль блокаторов ангиотензиновых рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности // PMЖ. 2017. № 20. С. 1444–1451.

ABSTRACT

The role of angiotensin receptor blockers in the treatment of chronic heart failure
Ovchinnikov A.G.

National Research Medical Center of Cardiology, Moscow

The article highlights the role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the formation of chronic heart failure (CHF) and methods of its suppressing with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. Angiotensin receptor blockers are one of the main classes of drugs used to treat heart failure. At the same time, candesartan, due to its exceptionally high affinity for angiotensin type 1 receptors, provides the longest possible blockade of tissue RAAS. The results of the main clinical studies on the evaluation of clinical and prognostic efficacy of angiotensin receptor blockers in patients with chronic systolic and diastolic heart failure are presented. The article describes the influence of this class of drugs on hemodynamics, structural re-arrangement of the left ventricle of the heart, clinical state and survival of patients with CHF. The review presents practical recommendations on the features of the use of angiotensin receptor blockers in various clinical situations - in the treatment of heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction and arterial hypertension, where this class of drugs (particularly candesartan), has a high therapeutic potential for influencing the course of the disease.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin receptor blockers, diastolic dysfunction, heart failure with preserved ejection fraction, systolic heart failure.

For citation: Ovchinnikov A.G. The role of angiotensin receptor blockers in the treatment of chronic heart failure // RMJ. 2017. № 20. P. 1444–1451.

Введение

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ключевую роль в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН). Сорок лет назад важнейшим достижением в лечении ХСН было обнаружение выраженной зависимости насосной функции ЛЖ от сопротивления выбросу со стороны сосудов большого круга кровообращения. И действительно, прямые вазодилататоры сдвигают кривую функции желудочка вверх и влево и тем самым увеличивают сердечный выброс без существенных изменений артериального давления. В свою очередь венодилататоры перераспределяют кровотоки в пользу периферии, что благоприятным образом сказывается на давлении наполнения желудочков. В отличие от гидралазина, действующего на артериолы, и нитратов, уменьшающих тонус вен и повышающих податливость ар-

терий, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР) оказывают сбалансированный эффект на артериолы, артерии и вены. Раньше основным механизмом действия ингибиторов АПФ и БАР в условиях СН считалось уменьшение вазоконстрикции за счет уменьшения содержания ангиотензина II в крови (в случае ингибиторов АПФ) или блокады ангиотензиновых рецепторов (в случае БАР). Однако впоследствии оказалось, что свои основные положительные эффекты при СН ингибиторы АПФ и БАР оказывают за счет подавления активности тканевых РААС, имеющих в сердце, сосудистой стенке и почках. В результате этого замедляется структурная перестройка в сосудах и миокарде, подавляются процессы воспаления и атерогенеза, уменьшается риск тромбоза и приостанавливается прогрессия дисфункции почек [1].

РААС и способы подавления ее активности

За последние два десятилетия стало очевидно, что помимо почек и легких, участвующих в функционировании циркулирующей РААС, ряд органов и тканей могут самостоятельно экспрессировать все компоненты РААС и тем самым образовывать ангиотензин II. Так, ангиотензин II в головном мозге образуется исключительно за счет действия локальных внутримозговых РААС, поскольку компоненты циркулирующей РААС не проходят через гематоэнцефалический барьер. Факт наличия локальных РААС и их участия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний был подтвержден в ходе многочисленных экспериментов на трансгенных животных [2]. Об этом косвенно говорит и то, что положительные клинические эффекты блокаторов РААС не могут быть полностью объяснены лишь с позиций их вазодилатирующего (гипотензивного) действия – налицо «глубинное» воздействие на тканевом уровне.

Локальные РААС оказывают многочисленные эффекты, специфические для каждого органа и ткани, и их активность не зависит от циркулирующей РААС. В отличие от циркулирующей РААС в тканевых РААС образование ангиотензина II идет не только за счет АПФ, но и за счет других протеаз, что до определенной степени снижает влияние ингибиторов АПФ, однако никак не сказывается на эффектах БАР, действующих ниже по цепочке РААС (рис. 1). Локальные РААС найдены в головном мозге, сердце, сосудистой стенке, почках, глазах, поджелудочной железе, половых органах, лимфатической системе и жировой ткани [3]. Циркулирующая РААС оказывает острые гемодинамические эффекты, в то время как с тканевыми РААС связаны медленно развивающиеся хронические эффекты, которые как раз и оказывают повреждающее воздействие: запускаются процессы структурной перестройки (ремоделирования) миокарда, в коронарных сосудах стимулируется атеросклероз, прогрессивно ухудшается функция почек [3].

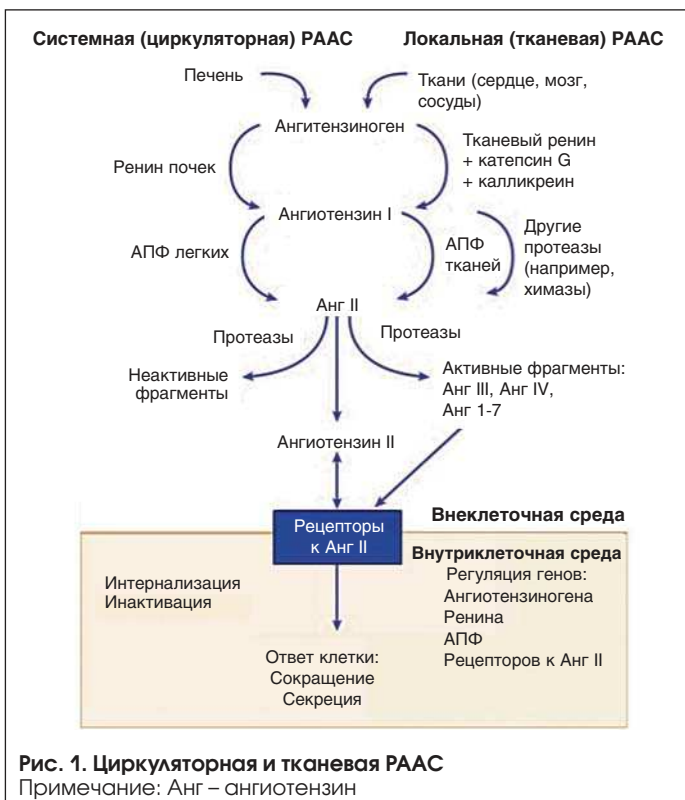


Рис. 1. Циркуляторная и тканевая РААС
Примечание: Анг – ангиотензин

Между БАР и ингибиторами АПФ имеются определенные различия (рис. 1). Ингибиторы АПФ подавляют образование ангиотензина II из ангиотензина I под действием АПФ, но не влияют на альтернативные пути образования ангиотензина II. Блокаторы же ангиотензиновых рецепторов устраняют действие ангиотензина II на AT_1 -рецепторы независимо от пути его образования. Кроме того, БАР косвенно вызывают активацию AT_2 -рецепторов. В организме существуют несколько неферментных путей образования ангиотензина II из ангиотензина I (например, через миокардиальные химазы), что может способствовать стойкому присутствию ангиотензина как в кровотоке, так и на тканевом уровне, несмотря на регулярный прием ингибиторов АПФ [4]. Собственно, этот феномен ускользания синтеза ангиотензина II из-под действия ингибиторов АПФ в свое время и явился предпосылкой для создания БАР – препаратов, конкурентно блокирующих AT_1 -рецепторы. Именно через стимуляцию этих рецепторов ангиотензин II «реализует» все свои негативные эффекты на сердечно-сосудистую систему. Хроническая активация этих рецепторов вызывает мощнейший прогипертрофический импульс, запускающий процессы структурной перестройки сердца и сосудов. При приеме БАР по механизму отрицательной обратной связи концентрация ангиотензина II в крови повышается в несколько раз [5]. Поскольку современные БАР не блокируют ангиотензиновые рецепторы типа 2 (AT_2 -рецепторы), повышение уровня ангиотензина II вызывает активацию этих рецепторов [1]. Воздействие ангиотензина II на AT_2 -рецепторы во многом носит защитный характер, оказывая антипролиферативное и антифибротическое действие [6], хотя при этом могут запускаться процессы апоптоза [7]. Важно, что при приеме БАР, несмотря на увеличение содержания ангиотензина II, плотность AT_2 -рецепторов на поверхности клеток не снижается [5].

БАР значительно различаются друг от друга по характеру блокады AT_1 -рецепторов. Сродство препаратов к AT_1 -рецепторам убывает в следующем порядке: кандесартан > ирбесартан > телмисартан = валсартан > лозартан [8]. Наивысшее сродство к AT_1 -рецепторам кандесартана обеспечивает исключительную длительность взаимодействия препарата с AT_1 -рецепторами. Период полудиссоциации кандесартана из взаимодействия с AT_1 -рецепторами составляет 2,5 ч, в то время как у других БАР он длится всего несколько минут, и к моменту приема очередной дозы кандесартана доля AT_1 -рецепторов, остающихся заблокированными, существенно выше, чем при приеме других БАР [9, 10]. Столь большая продолжительность взаимодействия кандесартана с AT_1 -рецепторами имеет важнейшее значение для блокирования прежде всего тканевых РААС, от которых как раз и зависит структурная перестройка сердца при СН (см. выше).

Две основные формы сердечной недостаточности

В сознании врачей укоренилось представление о СН как о состоянии, при котором сократимость ЛЖ должна обязательно снижаться (так называемая систолическая сердечная недостаточность (СН)). Однако в действительности примерно половина больных с СН имеют сохранную фракцию выброса. Считается, что в основе СН с сохранной фракцией выброса (СНСФВ) лежит нарушение диастолической функции ЛЖ, поэтому данную форму заболевания часто называют диастолической СН. СНСФВ – это не менее тяжелое заболевание, чем систолическая недоста-

точность: 5-летняя выживаемость при ней составляет 50%, а риск повторных госпитализаций превышает 50% за первые 6 мес. после выписки [11, 12]. Более того, у больных с СНСФВ, в отличие от больных с ССН, прогноз на протяжении двух последних десятилетий несколько не улучшается, что связано с отсутствием средств лечения этого заболевания, способных улучшить прогноз. На сегодняшний день ни один класс препаратов, улучшающих выживаемость при ССН, не доказал того же при СНСФВ [13], что во многом объясняется принципиально иными механизмами развития этого заболевания по сравнению с ССН. Но и при СНСФВ блокаторы ангиотензиновых рецепторов имеют высокий терапевтический потенциал по влиянию на течение заболевания, и прежде всего это касается кандесартана [14]. Особенности применения БАР будут рассмотрены отдельно для каждой формы ХСН.

Лечение систолической сердечной недостаточности с помощью БАР

Блокаторы РААС (ингибиторы АПФ и БАР) способствуют улучшению прогноза больных с ССН и уменьшают выраженность симптомов посредством торможения процессов структурной перестройки сердца и даже их обратного развития. Ингибиторы АПФ и БАР давно стали краеугольным камнем современной терапии ССН. Хотя оба класса препаратов оказывают сопоставимые клинические и гемодинамические эффекты [1], на сегодняшний день препаратами выбора для лечения ССН являются ингибиторы АПФ [14]. Это объясняется тем простым фактом, что в отношении ингибиторов АПФ накоплена существенно большая доказательная база, поскольку эти препараты гораздо раньше, нежели БАР, появились на фармацевтическом рынке [1].

Влияние БАР на гемодинамику. Первичным острым гемодинамическим эффектом при приеме БАР и ингибиторов АПФ является вазодилатация. Ингибиторы АПФ и БАР вызывают дозозависимое снижение центрального венозного давления, давления заклинивания легочной артерии и общего периферического сосудистого сопротивления и повышение сердечного индекса [15, 16]. Эти изменения гемодинамики носят стойкий характер, не сопровождаются повышением ЧСС, нейрогуморальной активацией или развитием тахифилаксии (быстрым снижением лечебного эффекта при повторном применении лекарственного средства) [15, 16]. В нескольких исследованиях было показано, что у больных с ССН добавление БАР «сверху» ингибиторов АПФ оказывает дополнительное положительное воздействие на гемодинамику и нейрогуморальный профиль [15, 17]. Это косвенно подтверждается результатами клинических исследований, согласно которым уровень ангиотензина II остается повышенным, несмотря на постоянный прием ингибиторов АПФ [18].

Влияние БАР на структурную перестройку левого желудочка. Влияние БАР на структурную перестройку ЛЖ изучено не столь полно, как в случае ингибиторов АПФ. В дополнительном исследовании, выполненном в рамках испытания ELITE, сравнивали влияние БАР лозартана и ингибитора АПФ каптоприла на ремоделирование ЛЖ по данным скинтиграфии миокарда у пожилых больных с ССН [19]. Спустя 48 нед. лечения в обеих группах наблюдалось сопоставимое уменьшение конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ. McKelvie et al. в рамках пилотного испытания RESOLVD сравнили влияние монотера-

пии БАР кандесартаном и ингибитором АПФ эналаприлом, а также комбинации этих препаратов на показатели ремоделирования ЛЖ [20]. Спустя 43 нед. в группе комбинированного лечения было выявлено достоверное уменьшение конечно-систолического объема ЛЖ по сравнению с таковым в группах монотерапии, что позволяет предполагать дополнительное положительное влияние сочетанного приема ингибиторов АПФ и БАР на структурную перестройку ЛЖ у больных с ССН. Однако поскольку в группе комбинированного лечения отмечалось более выраженное снижение АД, нет полной уверенности, что это дополнительное влияние на ремоделирование связано именно с улучшением структуры и свойств миокарда, а не всего лишь с более выраженным снижением посленагрузки на ЛЖ.

На сегодняшний день самым крупным испытанием, посвященным вопросу более выраженного влияния на процессы ремоделирования комбинации ингибиторов АПФ и БАР, явилось исследование VALIANT, в котором изучали влияние БАР валсартана и ингибитора АПФ каптоприла у постинфарктных больных с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ / ССН [21]. Результаты дополнительного исследования, выполненного в рамках этого испытания, не поддерживают точку зрения о дополнительном положительном влиянии комбинированной терапии на ремоделирование ЛЖ: в группе комбинированного приема валсартана и каптоприла отмечались такое же уменьшение конечно-диастолического объема и повышение фракции выброса ЛЖ, что и в группах монотерапии этими препаратами [22]. Таким образом, на сегодняшний день нет убедительных доказательств более выраженного влияния комбинированной терапии ингибиторами АПФ и БАР на процессы структурной перестройки ЛЖ у больных с ССН по сравнению с монотерапией этими препаратами.

Влияние БАР на клиническое состояние. У больных с ССН БАР способствуют улучшению переносимости нагрузок и уменьшению выраженности симптомов. Так, прием лозартана в течение 12 нед. сопровождался уменьшением выраженности симптомов [16], а в 12-недельном сравнительном исследовании лозартан и ингибитор АПФ эналаприл в равной степени повышали переносимость нагрузок и улучшали клинический статус [23]. В схожем исследовании, выполненном Vecovo et al., лозартан и эналаприл вызвали сопоставимое повышение пикового потребления кислорода при нагрузке [24]. Прием обоих препаратов сопровождался изоформным сдвигом тяжелых цепей миозина в сторону преимущественного синтеза молекул с низким уровнем АТФ-азной активности, устойчивых к утомлению, что до некоторой степени объясняет выявленное в обеих группах улучшение переносимости нагрузок. Rieger et al. изучили влияние различных доз кандесартана (4, 8 и 16 мг) на клинический статус больных с ССН [25]. Прием всех трех доз кандесартана ассоциировался с уменьшением выраженности симптомов заболевания и повышением переносимости нагрузок по сравнению с плацебо. В пилотном испытании RESOLVD сравнивали комбинацию кандесартана и эналаприла с монотерапией этими препаратами [20]. Спустя 43 нед. все три вида терапии в равной степени повышали переносимость нагрузок и улучшали качество жизни.

Влияние БАР на выживаемость. На сегодняшний день лишь три БАР – лозартан, валсартан и кандесартан были изучены в условиях ССН. У больных с хронической ССН, по тем или иным причинам не переносящих ингибиторы АПФ,

БАР доказали положительное влияние на прогноз в качестве альтернативной терапии. Так, в испытании SHARM-Alternative 2028 больных с ССН и плохой переносимостью ингибиторов АПФ из-за кашля (72%), артериальной гипертензии (13%) или дисфункции почек (12%) были распределены в группы приема кандесартана (целевая доза 32 мг/сут) или плацебо [26]. За время исследования (медиана наблюдения составила 34 мес.) прием кандесартана ассоциировался со снижением риска смерти из-за сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций из-за обострения СН на 23% ($p=0,004$). Помимо этого, была выявлена тенденция к снижению общей смертности (отношение шансов (ОШ)=0,87 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,74 до 1,03; $p=0,11$). Важно, что эффекты кандесартана не зависели от того, принимал больной ингибиторы АПФ и β -блокаторы или нет, что говорит о способности препарата положительно влиять на течение заболевания у больных с различной степенью блокады нейрогуморальных систем. Схожие данные были получены в подгруппе из 366 участников испытания Val-Heft с валсартаном, не принимавших по тем или иным причинам ингибиторы АПФ [27].

Несколько исследований были посвящены непосредственному сравнению БАР и ингибиторов АПФ. В испытании ELITE-I 722 пожилых больных с ССН были распределены в группы приема БАР лозартана и ингибитора АПФ каптоприла сроком на 48 нед. [28]. Хотя между препаратами и не было выявлено различий относительно влияния на основной объект наблюдения (функцию почек), лозартан значительно превзошел каптоприл по влиянию на смертность (на 46%). В сопоставимом по дизайну испытании ELITE II, специально спланированном с целью обеспечения нужной статистической мощности в выявлении различий по влиянию на общую смертность, 3152 больных с ССН были распределены в группы приема лозартана (целевая доза 50 мг/сут) или каптоприла (целевая доза 150 мг/сут). В группе приема каптоприла были выявлены недостоверное снижение смертности на 13% по сравнению с группой приема лозартана [29], а также недостоверное снижение риска внезапной сердечной смерти и комбинированного показателя смертности и частоты госпитализаций. Частота отмены препарата из-за побочных эффектов в группе приема лозартана была ниже (9% по сравнению с 15%; $p<0,001$). Более низкие показатели эффективности у лозартана в этом испытании по сравнению с каптоприлом, по всей видимости, были связаны с достаточно низкой дозой лозартана (всего 50 мг/сут).

Согласно теоретическим предпосылкам комбинированная терапия ингибиторами АПФ и БАР способна обладать более значимым уровнем эффективности, нежели монотерапия любым из этих препаратов по влиянию на прогноз; этот тезис тестировался в нескольких клинических испытаниях. И действительно, как было показано в испытании SHARM-Added, назначение БАР кандесартана «сверху» ингибиторов АПФ у больных с ССН вызывает дополнительное снижение смертности [30]. В этом испытании 2548 больных с незначительной/умеренной ССН и находящихся на терапии ингибиторами АПФ были рандомизированы в группы приема кандесартана (целевая доза 32 мг/сут) или плацебо. За время исследования (медиана наблюдения составила 41 мес.) прием кандесартана сопровождался достоверным снижением комбинированного показателя смерти из-за сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций из-за обострения СН на 15%

($p=0,01$). Важно, что кандесартан снижал риск этих осложнений у больных, уже находившихся на терапии по поводу СН (β -блокаторы + ингибиторы АПФ), и оказывал сопоставимый эффект у больных, принимавших низкие и высокие дозы ингибиторов АПФ; однако в последнем случае отмечалось повышение риска дисфункции почек и гиперкалиемии. В испытании Val-HeFT добавление валсартана к ингибиторам АПФ не оказало дополнительного влияния на общую смертность, хотя комбинированный показатель в виде смертности и заболеваемости отмечался достоверно реже в группе валсартана по сравнению с группой плацебо (на 13,2%), главным образом благодаря снижению числа госпитализаций из-за обострения СН [27].

Вопрос о том, зависит ли влияние БАР на прогноз от дозы, был изучен в испытании HEAAL [31]. В этом исследовании использование высоких доз лозартана (150 мг/сут) не сопровождалось достоверным снижением комбинированного показателя общей смертности и госпитализаций по поводу обострения СН (ОШ=0,94 при 95% ДИ от 0,84 до 1,04; $p=0,24$) по сравнению с низкой дозой лозартана (50 мг/сут), но привело к достоверному снижению числа случаев госпитализаций по поводу обострения СН (ОШ=0,87 при 95% ДИ от 0,76 до 0,98; $p=0,025$), что говорит в пользу использования у больных с ССН как можно более высоких доз БАР.

Практические рекомендации. Из всех БАР, имеющих на фармацевтическом рынке, лишь два препарата одобрены Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) для лечения ССН: кандесартан и валсартан. Эти препараты показаны для лечения больных с II–IV функциональным классом ССН или бессимптомной дисфункцией ЛЖ с целью уменьшения риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций из-за обострения СН.

Хотя в одном метаанализе и было показано, что у больных с ССН БАР и ингибиторы АПФ в целом сопоставимы по влиянию на общую смертность и частоту госпитализаций, связанных с обострением СН [32], тем не менее, согласно мнению экспертов, на сегодняшний день ингибиторы АПФ остаются препаратами первой линии для лечения ССН, в то время как БАР рекомендованы в случае непереносимости ингибиторов АПФ [14]. Как уже было сказано, это связано с тем, что ингибиторы АПФ появились на фармацевтическом рынке раньше, чем БАР [1]. В то же время БАР являются разумной альтернативой ингибиторам АПФ у пожилых больных, у которых они обычно лучше переносятся [29], хотя и сопоставимы с ингибиторами АПФ у этих больных по частоте развития гипотонии, дисфункции почек и гиперкалиемии.

У больных, продолжающих иметь симптомы, несмотря на оптимальную терапию β -блокаторами и ингибиторами АПФ, может быть рассмотрена комбинированная терапия ингибиторами АПФ и БАР (особенно кандесартаном), поскольку позволяет рассчитывать на уменьшение риска госпитализаций из-за обострения СН, хотя при этом следует помнить об увеличении риска побочных эффектов, особенно у больных, принимающих антагонисты альдостерона, и на сегодняшний день комбинация трех блокаторов РААС (ингибиторов АПФ, БАР и антагонистов альдостерона) для лечения ССН не показана [33].

БАР хорошо переносятся теми больными, у которых прием ингибиторов АПФ был прекращен из-за кашля, кожных высыпаний, ангионевротического отека, и поэтому

должны использоваться у больных с ССН или с бессимптомной систолической дисфункцией, не переносящих ингибиторы АПФ (за исключением случаев гиперкалиемии или почечной недостаточности) [14].

Лечение сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса с помощью БАР

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований указывают на исключительную роль РААС в развитии СНСФВ, которая реализуется главным образом через трофические эффекты ангиотензина II на сосудистую стенку и миокард, а также через фиброз миокарда [29, 30]. Кроме того, ангиотензин II замедляет расслабление ЛЖ, что приводит к повышению его диастолического давления [34]. Поэтому блокаторы РААС изначально представлялись привлекательным видом лечения СНСФВ. Более того, клинические испытания показали, что ингибиторы АПФ и БАР способствуют эффективному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с сахарным диабетом, ИБС, поражением сосудов и АГ [35, 36] — заболеваниями, не только часто встречающимися при СНСФВ, но и способствующими ее прогрессивному ухудшению [13]. Вопрос о способности БАР влиять на прогноз больных с СНСФВ был изучен в двух крупных рандомизированных и специально спланированных клинических испытаниях: SHARM-Preserved и I-PRESERVE [37, 38]. Три тысячи участников испытания SHARM-Preserved были распределены в группы приема кандесартана или плацебо; на момент рандомизации почти 20% больных принимали ингибиторы АПФ, 56% — β -блокаторы. К концу исследования (медиана наблюдения составила 37 мес.) основной объект наблюдения (смерть из-за сердечно-сосудистых осложнений или госпитализация из-за обострения СН) случился у 22% больных из группы кандесартана и у 24% больных из группы плацебо (ОШ=0,89 при 95% ДИ от 0,77 до 1,03, $p=0,118$; после внесения ковариантных поправок ОШ=0,86 при 95% ДИ от 0,74 до 1,00; $p=0,051$). Данное различие между группами сравнения, которое оказалось на границе статистической значимости, было достигнуто преимущественно за счет различий в частоте госпитализации из-за обострения СН (ОШ=0,85 при 95% ДИ от 0,72 до 1,01; $p=0,072$) при практически одинаковой доле умерших больных из-за сердечно-сосудистых осложнений. Отсутствие же более выраженного положительного влияния от использования кандесартана в испытании SHARM-Preserved частично можно объяснить тем, что участникам исследования разрешалось принимать ингибиторы АПФ, а также с гораздо меньшей, чем ожидалось, частотой сердечно-сосудистых осложнений в группе плацебо (всего 9,1% в год), что уменьшило статистическую мощность испытания.

В другое испытание с БАР — I-PRESERVE было включено 4128 больных с СНСФВ. Больные были случайным образом распределены в группы приема БАР ирбесартана или плацебо; медиана наблюдения составила 49,5 мес. В ходе исследования не было выявлено достоверных различий между группами сравнения по частоте возникновения основного объекта наблюдения — смерти по любой причине или госпитализации из-за сердечно-сосудистых осложнений, таких как обострение СН, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, аритмия или инсульт (ОШ=0,95 при 95% ДИ от 0,86 до 1,05; $p=0,35$). Группы также не различались по частоте смертельных исходов (ОШ=1,00 при 95% ДИ от 0,88 до 1,14; $p=0,98$), госпита-

лизаций из-за любых сердечно-сосудистых осложнений, госпитализаций из-за обострения СН и другим вторичным объектам наблюдения. Хотя участники испытания I-PRESERVE по сравнению с участниками SHARM-Preserved имели более сохранную систолическую функцию ЛЖ (критерием включения в это исследование являлась величина ФВ, превышающая 45% по сравнению с 40% в испытании SHARM-Preserved), отбирались по более жестким критериям СНСФВ и среди них было больше пожилых людей и женщин (то есть они в большей степени соответствовали тому контингенту больных с СНСФВ, который встречается в реальной клинической практике), это исследование в отличие от испытания SHARM-Preserved не предоставило нам хоть каких-либо доказательств прогностической пользы от назначения БАР при СНСФВ.

Антифибротическое действие БАР. Ангиотензин II и альдостерон играют ключевую роль в образовании фиброзной ткани, поэтому наибольшей антифибротической активностью обладают препараты, блокирующие активность РААС [39]. Считается, что значимый уровень клинической эффективности блокаторов РААС при СН во многом связан с подавлением фиброза. Данные ряда экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о превосходстве БАР над ингибиторами АПФ по влиянию на фиброз миокарда [5]. В организме существует несколько путей синтеза ангиотензина II, и ингибиторы АПФ предотвращают образование лишь некоторой его части [40]. Кроме того, подавление активности АПФ по механизму отрицательной обратной связи приводит к повышению уровня ангиотензина I, что способствует «субстратной нагрузке» альтернативных путей синтеза ангиотензина II. Это, в свою очередь, в определенной степени нейтрализует положительные эффекты ингибиторов АПФ, особенно при их длительном приеме.

На сегодняшний день четко установлено, что «профибротические» эффекты ангиотензина II реализуются через AT_1 -рецепторы [41, 42]. В отличие от ингибиторов АПФ блокаторы ангиотензиновых рецепторов полностью нейтрализуют эффекты ангиотензина II, препятствуя его взаимодействию с AT_1 -рецепторами. При этом действию гормона остаются доступны AT_2 -рецепторы. Исследования, выполненные на трансгенных мышах, показали, что стимуляция AT_1 - и AT_2 -рецепторов приводит к прямо противоположным внутриклеточным эффектам [5, 43]. Считается, что в отличие от AT_1 -рецепторов стимуляция AT_2 -рецепторов подавляет активность фибробластов [5]. Основным местом экспрессии AT_2 -рецепторов являются фибробласты, и при многих заболеваниях сердца плотность AT_2 -рецепторов на поверхности фибробластов возрастает [5, 44].

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях была доказана способность блокаторов РААС предотвращать образование / вызывать реверсию фиброза миокарда [45–47]. Тем не менее в крупных многоцентровых исследованиях эти препараты не влияли на продолжительность жизни больных с СНСФВ [37, 38, 48]. В качестве одной из возможных причин отсутствия улучшения прогноза в этих исследованиях указывают на значительную неоднородность их участников, в результате чего препараты с антифибротическим действием получают не только больные с выраженной диастолической дисфункцией, но и больные, в миокарде которых отсутствовал значимый фиброз, а значит, и не было необходимого субстрата для реализации антифибротических эффектов блокаторов РААС. Кроме того, подавляя лишь один из много-

36

Кандесартан блокирует АТ1-рецепторы более 36 часов^{1,2}

Чтобы больше времени не думать о давлении

Ордисс® (кандесартан) удерживает целевое артериальное давление дольше других препаратов^{1,3,4}

Ордисс®. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-002127 от 05.07.2013. Торговое название: Ордисс®. МНН: кандесартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист. Показания к применению: артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не более 40%) в качестве дополнительной терапии с ингибиторами АПФ или при непереносимости ингибиторов АПФ. Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану и другим компонентам препарата; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; тяжелое нарушение функции печени и/или холестаза; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет; одновременное применение с прямым ингибитором ренина — препаратом алискирен или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи, 1 раз в сутки. Побочное действие (Полная информация — см. Инструкцию по применению): часто — головокружение, головная боль, слабость; часто — респираторные инфекции, фарингит, ринит; часто — выраженное снижение АД; часто — нарушение функции почек (см. раздел «Особые указания»). Срок годности: 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

Ордисс Н®. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-002097 от 10.06.2013. Торговое название: Ордисс Н®. МНН: гидрохлоротиазид + кандесартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + ангиотензина II рецепторов антагонист). Показания к применению: лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия. Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану, гидрохлоротиазиду, другим компонентам препарата и к другим производным сульфонамида; беременность; период грудного вскармливания; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; первичный гиперальдостеронизм; подагра; тяжелое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); тяжелые нарушения функции печени; холестаза; рефрактерная гипонатриемия, гиперкальциемия; состояние после трансплантации почки; детский возраст до 18 лет; одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендуемая доза — 1 таблетка 1 раз в сутки. Побочное действие (Полная информация — см. Инструкцию по применению): головокружение; гипергликемия, гиперурикемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гипонатриемия; гипонатриемия; гипонатриемия; повышение концентрации холестерина, триглицеридов в плазме крови; глюкозурия. Срок годности: 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

1. Minatoguchi S., et al. Blood Pressure, 2013; 22 (Suppl 1): 29–37. 2. Kiya Y., et al. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2012 March; 13(1): 76–83. 3. Weisser B., Gerwe M., Braun M., Funken C. Arzneimittelforschung 2005; 55 (9): 505–13. В сравнении с другими сартанами (лозартан, валсартан, телмисартан, олмаксартан) и амлодипином. 4. Hasegawa H., et al. Clin Exp Hypertens 2012; 34 (2): 86–91.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. РЕКЛАМА. SAN-RU-00068-DOK-PHARM



численных путей образования фиброзной ткани, блокаторы РААС, по-видимому, не способны «в одиночку» обеспечивать значимую реверсию фиброза. Для того чтобы добиться положительного влияния на клиническое течение и прогноз заболевания, необходимо задействовать более мощную антифибротическую стратегию, например, комбинированный прием БАР и антагонистов альдостерона. К сожалению, ни в одном из вышеупомянутых исследований не был выполнен подгрупповой анализ по оценке эффективности БАР или ингибиторов АПФ среди больных, принимавших антагонисты альдостерона.

В свое время нами было показано, что у больных с СНСФВ добиться реверсии фиброза миокарда и тем самым улучшить диастолическую функцию ЛЖ можно лишь с помощью комбинации двух блокаторов РААС – БАР кандесартана и антагониста альдостерона спиронолактона и лишь у больных с высоким давлением наполнения ЛЖ в покое [49]. У больных же с незначительной диастолической дисфункцией эти препараты продемонстрировали не столь значимый эффект на фиброз миокарда и давление наполнения ЛЖ. Иными словами, чем тяжелее диастолическая дисфункция ЛЖ, тем более выражен его фиброз, и, соответственно, тем более значим структурный и гемодинамический эффект комбинированного приема блокаторов РААС. У больных с выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ (высоким давлением его наполнения) имелся достаточный морфологический «субстрат» (в виде «критического» объема коллагена), необходимый для реализации антифибротических эффектов кандесартана и спиронолактона. Больные же с незначительной диастолической дисфункцией, по всей видимости, практически не имели «лишнего» коллагена в своем сердце, и поэтому антифибротическая терапия не привела к сколько-нибудь значимому изменению содержания маркеров баланса коллагена. Различие между группами можно объяснить также и различием по силе воздействия на процессы фиброза, при котором более мощная антифибротическая стратегия (два препарата) оказывала более выраженные структурные и гемодинамические эффекты по сравнению с менее мощной стратегией (один препарат).

Косвенно в пользу важности использования у больных с СНСФВ как можно более мощной антифибротической стратегии говорят результаты подгруппового анализа испытания TOPCAT, в котором оценивалось влияние спиронолактона на прогноз больных с СНСФВ. В это испытание американские больные были включены в основном по факту высокого уровня мозгового натрийуретического гормона, что указывает на высокое давление наполнения ЛЖ в покое и, соответственно, на наличие у них выраженного фиброза миокарда. И как оказалось, у этих больных прием спиронолактона в сочетании с ингибиторами АПФ/БАР сопровождался достоверным снижением риска смерти и госпитализации из-за обострения СН [50].

Лечение артериальной гипертензии у больных с СНСФВ. АГ присутствует более чем у 80% больных с СНСФВ. Гипотензивное действие БАР хотя и не конвертируется в улучшение выживаемости больных с СНСФВ, но по крайней мере позволяет снизить риск макрососудистых осложнений: инфаркта миокарда и инсульта. А поскольку в крупных испытаниях по оценке эффективности блокаторов РААС при СНСФВ эти препараты почти не вызывали побочных эффектов и хорошо переноси-

лись [51], на сегодняшний день именно они являются препаратами выбора для лечения АГ у больных с СНСФВ. Кроме того, не стоит забывать, что большинство больных с СНСФВ – это пожилые люди, и здесь перво-степенное значение может иметь улучшение качества жизни, а не выживаемости: многие такие больные испытывают значительные физические ограничения, в то время как ожидаемая продолжительность жизни у них в силу возраста невелика. И в этой связи кандесартан может быть особенно полезен, поскольку способствует уменьшению выраженности симптомов и снижению риска госпитализаций, связанных с обострением СН [37, 51].

Заключение

Таким образом, БАР являются одним из основных классов препаратов, используемых для лечения СН. При лечении ССН БАР не уступают ингибиторам АПФ по влиянию на показатели центральной гемодинамики, переносимость нагрузок, заболеваемость и смертность у больных с ССН, хотя в силу исторических обстоятельств пока остаются препаратами «замены» для ингибиторов АПФ в случае непереносимости последних [14]. Из всех БАР лишь кандесартан и валсартан одобрены FDA для лечения ССН [52].

Что касается лечения СНСФВ, то с патофизиологической точки зрения БАР имеют определенные преимущества перед ингибиторами АПФ по влиянию на фиброз миокарда – основной фактор клинической и структурной прогрессии данной формы СН [5]. При этом кандесартан за счет своего исключительно высокого сродства к АТ₁-рецепторам обеспечивает максимально длительную блокаду тканевых РААС [9, 10] и, соответственно, максимальные антифибротические и диастолические эффекты (особенно при сочетании с антагонистами альдостерона). По крайней мере из всех БАР лишь кандесартан показал влияние на течение СНСФВ [14].

Однако при анализе рынка сартанов в РФ обнаруживается небольшой сегмент потребления, приходящийся на эту молекулу [53]. Возможными причинами являются более высокая цена оригинального препарата [53] и длительное отсутствие доступных дженериков [54]. Среди дженериков кандесартана цилексетила стоит отметить препараты Ордисс® и Ордисс® Н («Тева»), появившиеся на рынке в 2016 г. Если пациенту требуется комбинированная терапия кандесартан + гидрохлортиазид, то комбинированный препарат Ордисс® Н может представлять собой полноценную замену оригинальному кандесартану как единственный на российском рынке комбинированный препарат среди дженериков молекулы, доступный в розничной продаже [55]. Высокое качество препарата Ордисс® подтверждается производством по стандартам GMP [56]. Полный цикл производства осуществляется на заводе «Тева» в Израиле [54].

*Статья публикуется при финансовой поддержке ООО «Тева»
115054, Москва, ул. Валовая, д. 35,
бизнес-центр «Wall Street», 7–8 этаж.
Тел. +7 495 644-22-34, факс + 7 495 644-22-35/36
E-mail: info@teva.ru, www.teva.ru.
CAN-RU-00069-DOK*

Литература

- Opie L., Pfeffer M. Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system // *Drugs for the heart* / Opie L., Gersh B. (eds). Elsevier 8th ed. P. 119–168.
- Kumar R., Baker K., Pan J. Molecular signaling mechanisms of the renin-angiotensin system in heart failure. In: *Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease* // Mann D., Felker G. (eds). Elsevier. 3d edition. P. 79–93.
- Paul M., Poyan Mehr A., Kreuzer R. Physiology of local renin-angiotensin systems // *Physiol Rev.* 2006. Vol. 86. P. 747–803.
- Givertz M. Manipulation of the renin-angiotensin system // *Circulation.* 2001. Vol. 104. P. E14–E18.
- Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases // *Cir Res.* 1998. Vol. 83. P. 1182–1191.
- Muller D., Fischli W., Clozel J. et al. Local angiotensin II generation in the rat heart: role of renin uptake // *Circ Res.* 1998. Vol. 82. P. 13–20.
- Peters J., Farrenkopf R., Clausmeyer S. et al. Functional significance of prorenin internalization in the rat heart // *Circ Res.* 2002. Vol. 90. P. 1135–1141.
- Джексон Э. Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему // Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Дж. Харман и Л. Лимберд (ред.) 10-е изд. М.: Практика, 2006. С. 622–649 [Dzhekson Je. Sredstva, dejstvujushhie na renin-angiotenzinovuju sistemu // Klinicheskaja farmakologija po Gudmanu i Gilmanu. Dzh. Harman i L. Limberd (red.) 10 izd. M.: Praktika, 2006. С. 622–649 (in Russian)].
- Van Liefde I., Vauquelin G. Sartan-AT₁ receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism // *Mol Cell Endocrinol.* 2009. Vol. 302. P. 237–243.
- Mallion J., Badguet J. Putting the efficacy of candesartan cilexetil into perspective: a review of new comparative data // *J Human Hypertens.* 2000. Vol. 14 (Suppl 2). P. 33–41.
- Redfield M., Jacobsen S., Burnett J. et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic // *JAMA.* 2003. Vol. 289. P. 194–202.
- Bhatia S., Tu J., Lee D. et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study // *N Engl J Med.* 2006. Vol. 355. P. 260–269.
- Paulus W., Tschepe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation // *J Am Coll Cardiol.* 2013. Vol. 62. P. 263–271.
- Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2016 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur J Heart Fail.* 2016. Vol. 18. P. 891–975.
- Havranek E., Thomas I., Smith W. et al. Dose-related beneficial long-term hemodynamic and clinical efficacy of irbesartan in heart failure // *J Am Coll Cardiol.* 1999. Vol. 33. P. 1174–1181.
- Crozier I., Ikram H., Awan N. et al. Losartan in heart failure: hemodynamic effects and tolerability // *Circulation.* 1995. Vol. 91. P. 691–697.
- Baruch L., Anand L., Cohen I. et al. Augmented short- and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure // *Circulation.* 1999. Vol. 99. P. 2658–2664.
- MacFadyen R., Lee A., Morton J. et al. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? // *Heart.* 1999. Vol. 82. P. 57–61.
- Konstam M., Patten R., Thomas I. et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure: results of the ELITE ventricular function substudy // *Am Heart J.* 2000. Vol. 139. P. 1081–1087.
- McKelvie R., Yusuf S., Pericak D. et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study: the RESOLVD pilot study investigators // *Circulation.* 1999. Vol. 100. P. 1056–1064.
- Pfeffer M., McMurray J., Velazquez E. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both // *N Engl J Med.* 2003. Vol. 349. P. 1893–1896.
- Solomon S., Skali H., Anavekar N. et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction // *Circulation.* 2005. Vol. 111. P. 3411–3419.
- Lang R., Elkayam U., Yellen L. et al. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure // *J Am Coll Cardiol.* 1997. Vol. 30. P. 983–991.
- Vescovo G., Dalla Libera L., Serafini F. et al. Improved exercise tolerance after losartan and enalapril in heart failure: correlation with changes in skeletal muscle myosin heavy chain composition // *Circulation.* 1998. Vol. 98. P. 1742–1749.
- Riegger G., Bouzo H., Petr P. et al. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil // *Circulation.* 1999. Vol. 100. P. 2224–2230.
- Granger C., McMurray J., Yusuf S. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: The CHARM-Alternative trial // *Lancet.* 2003. Vol. 362. P. 772–776.
- Cohn J., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure // *N Engl J Med.* 2001. Vol. 345. P. 1667–1675.
- Pitt B., Segal R., Martinez F. et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) // *Lancet.* 1997. Vol. 349. P. 747–752.
- Pitt B., Poole-Wilson p., Segal R. et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II // *Lancet.* 2000. Vol. 355. P. 1582–1587.
- McMurray J., Ostergren J., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: The CHARM-Added trial // *Lancet.* 2003. Vol. 362. P. 767–771.
- Konstam M., Neaton J., Dickstein K. et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): A randomised, double-blind trial // *Lancet.* 2009. Vol. 374. P. 1840–1848.
- Lee V., Rhew D., Dylan M. et al. Meta-analysis: Angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction // *Ann Intern Med.* 2004. Vol. 141. P. 693–704.
- Yancy C., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* 2013. Vol. 128. P. 240–327.
- Cheng P., Ukai T., Onishi K. et al. The role of ANG II and endothelin-1 in exercise-induced diastolic dysfunction in heart failure // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001. Vol. 280. P. 1853–1860.
- Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *N Engl J Med.* 2000. Vol. 342. P. 145–153.
- Dagenais G., Pogue J., Fox K. et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials // *Lancet.* 2006. Vol. 368. P. 581–588.
- Yusuf S., Pfeffer M., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial // *Lancet.* 2003. Vol. 362. P. 777–781.
- Massie B., Carson P., McMurray J. et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction // *N Engl J Med.* 2008. Vol. 359. P. 2456–2467.
- Spinale F. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function // *Physiol Rev.* 2007. Vol. 8. P. 1285–1342.
- Urata H., Nishimura H., Ganten D. Mechanisms of angiotensin II formation in humans // *Eur Heart J.* 1995. Vol. 16 (Suppl N). P. N-79–N-85.
- Kawano H., Cody R., Graf K. et al. Angiotensin II enhances integrin and alpha-actinin expression in adult rat cardiac fibroblasts // *Hypertension.* 2000. Vol. 35. P. 273–279.
- Warnecke C., Kaup D., Marienfeld U. et al. Adenovirus-mediated overexpression and stimulation of the human angiotensin II type 2 receptor in porcine cardiac fibroblasts does not modulate proliferation, collagen I mRNA expression and ERK1/ERK2 activity, but inhibits protein tyrosine phosphatases // *J Mol Med.* 2001. Vol. 79. P. 510–521.
- Horiuchi M., Akishita M., Dzau V. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system // *Hypertension.* 1999. Vol. 33. P. 613–621.
- Tsutsumi H., Matsubara H., Ohkubo N. et al. Angiotensin II type 2 receptor is upregulated in human heart with interstitial fibrosis, and cardiac fibroblasts are the major cell type for its expression // *Circ Res.* 1998. Vol. 83. P. 1035–1046.
- Brilla C., Funck R., Rupp H. Lisinopril mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease // *Circulation.* 2000. Vol. 102. P. 1388–1393.
- Aronow W., Kronzon I. Effects of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricular function // *Am J Cardiol.* 1993. Vol. 71. P. 602–604.
- Cuocolo A., Storto G., Izzo R. et al. Effects of valsartan on left ventricular diastolic function in patients with mild or moderate essential hypertension: comparison with enalapril // *J Hypertens.* 1999. Vol. 17. P. 1759–1766.
- Cleland J., Tendera M., Adams J. et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study // *Eur Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 2338–2345.
- Свирида О., Овчинников А., Агеев Ф. Влияние кандесартана и его комбинации со спиронолактоном на диастолическую функцию левого желудочка и содержание биохимических маркеров баланса коллагена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка // Сердечная недостаточность. 2010. Т. 11. С. 263–275 [Svirida O., Ovchinnikov A., Ageev F. Vliyanie kandesartana i ego kombinacii so spironolaktonom na diastolicheskuyu funktsiju levogo zheludochka i sodержание biohimicheskikh markerov balansa kollagena u pacientov s hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju i sohranjonnoj sistolicheskoy funkciej levo-go zheludochka // Serdechnaja nedostatochnost'. 2010. T. 11. S. 263–275 (in Russian)].
- Pfeffer M., Claggett B., Assmann S. et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial // *Circulation.* 2015. Vol. 131. P. 34–42.
- Paulus W., van Ballegoij J. Treatment of heart failure with normal ejection fraction. An inconvenient truth! // *J Am Coll Cardiol.* 2010. Vol. 55. P. 526–537.
- Mentz R., Mann D., Felker G. Contemporary medical therapy for heart failure patients with reduced ejection fraction. In: *Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease* // Mann D., Felker G. (eds). Elsevier, 3d edition. P. 535–564.
- IMS Январь 2017. Отчет о средних розничных ценах в аптеках РФ. Более высокая цена оригинального препарата по сравнению с генериками кандесартана [IMS Janvar' 2017 Otchet o srednih roznichnyh cenah v aptekah RF. Bolee vysokaja cena original'nogo preparata po sravneniju s generikami kandesartana (in Russian)].
- Государственный реестр лекарственных средств, дата обращения 26.09.17. Электронный ресурс <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv, data obrashhenija 26.09.17. Jelektronnyj resurs <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (in Russian)].
- IMS Июль 2017 [IMS jul' 2017 (in Russian)].
- Номер сертификата GMP-00039/16/IL [Nomer sertifikata - GMP-00039/16/IL (in Russian)].